ITEM 245 : DIABETE DE TYPE 1

Diabète de type 1 = carence absolue en insuline par destruction des cellules β pancréatiques, probablement par une réaction auto-immune à médiation cellulaire : prévalence = 200 000 (**15%** des sujets diabétiques), habituellement < 35 ans, avec un pic à l'adolescence (mais peut survenir à tout âge), gradient Nord > Sud (sauf Sardaigne), sex-ratio = 1, ↗ incidence +4,4%/an
- **Diabète de type 1 auto-immun** (90% des cas), incluant le type 1 lent (LADA)
- **Diabète de type 1 idiopathique** (absence d'auto-Ac) : diabète cétosique du sujet noir d'Afrique subsaharienne, diabète suraigu japonais, diabète de type 1 sans preuve immunologique

Physiopathologie

Prédisposition génétique

- Risques familiaux : - Population générale : **0,4%**
  - Apparenté au 1er degré : 5%
  - Apparenté au 1er degré + HLA : 12%
  - 2 parents diabétiques : 30%
  - Jumeaux : 50%
  - Jumeaux + HLA : 70%
- Gènes HLA de prédisposition : **HLA-DR3** et **DR4**, **DQB1*0201** et **DQB1*0302**
- Gènes HLA protecteurs : **HLA-DR2**, **DQB1*0602**
- Autres gènes : **VNTR** à proximité du gène de l'insuline, **gène CTLA-4**, **PTP-N22, IFIH1**…

➙ Absence d'antécédents familiaux de diabète de type 1 dans 85% des cas

Facteurs environnementaux

- Arguments : 50% de concordance chez les vrais jumeaux, ↗ incidence en Europe
- Causes incriminées : **virus** (entérovirus…), **substances alimentaires** (introduction précoce du lait de vache), **toxiques, microbiote intestinal**…

Processus auto-immun

- Auto-Ac (détectable dans 97% des cas au diagnostic) : - **Ac anti-îlots (ICA)**
  - **Ac anti-GAD** : à tout âge, persistant
  - **Ac anti-IA2**
  - **Ac anti-insuline** : surtout < 15 ans
  - **Ac anti-ZnT8**

➙ Témoins de la réaction immune, non responsable de la destruction des cellules β
- **Insulite** = inflammation avec infiltration cellulaire de l'îlot de Langerhans : à médiation cellulaire

Maladie auto-immune associée

= 10 à 15% de maladies auto-immunes associées, et 30% d'Ac spécifiques d'organes positifs : syndrome poly-endocrinien auto-immun (PEA2 principalement) ➙ dépistage systématique
- Thyroïde (Basedow ou thyroïdite) : **Ac anti-TPO, TSH**
- Maladie d'Addison (insuffisance surrénale auto-immune) : **Ac anti-surrénale**
- Atrophie gastrique de Biermer : **Ac anti-paroi gastrique ± Ac anti-FI** (ou gastrinémie à jeun)
- Maladie coeliaque : **Ac anti-transglutaminase ± Ac anti-endomysium**
- Vitiligo

➙ En cas de positivité des Ac : surveillance annuelle des marqueurs hormonaux (TSH, ACTH + cortisolémie, gastrinémie…) pour le diagnostic précoce

Manifestations

Présentation habituelle

- Début rapide ou explosif (quelques semaines)
- **Syndrome cardinal** : **polyuro-polydipsie, amaigrissement, polyphagie** (énurésie 2ndr chez l'enfant)
- **Troubles visuels transitoires** : **anomalie de réfraction**, surtout dans les jours qui suivent la normalisation glycémique après insuline
- Examen pauvre : **fonte musculaire** (quadriceps), **hépatomégalie** exceptionnelle (**syndrome de Mauriac**)
- BU : **glycosurie massive, cétonurie**
- Révélation possible par une **acidocétose inaugurale**

➙ Diagnostic par glycémie veineuse : généralement > 2 g/L (un seul dosage suffisant sans dosage de la glycémie à jeun en présence de syndromes cardinaux)

Formes particulières

Diabète de type 1 lent (LADA)

- Début tardif, progressif (≈ DT2)
- Ac positifs, généralement **Ac anti-GAD**
- Recours à l'insulinothérapie nécessaire en 2 à 10 ans

Forme non insulino-dépendante

= Diagnostic lors d'une évaluation du risque dans la fratrie : dosage des Ac
- Présence de 3 auto-Ac : risque proche de 100% de diabète dans les 5 ans
- Aucune immuno-modulation préventive n'est efficace pour empêcher l'apparition

Diabète cétosique du sujet noir

= Touche le sujet noir d'origine africaine subsaharienne (Antillais, Africain, Afro-américain) : diabète non auto-immun associé à une cétose, obésité inconstante
- Episodes de **décompensation cétosique**, entrecoupés de **phases de rémission**
- Arrêt possible de l'insuline dans 50% des cas entre les épisodes

Diagnostic	1ère étape	- Diagnostic clinique si : hyperglycémie + triade maigreur/amaigrissement et cétose et âge < 35 ans - Dosage des auto-Ac : **GAD, IA2, îlot, insuline, ZnT8**				
	En cas de négativité des auto-Ac	→ Eliminer une forme de diabète pouvant ressembler au type 1				
		Atcds familiaux	- **Diabète MODY** (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) **1 à 3** ++ : transmission dominante - **Mutation des gènes SUR1, KRI 6-2, glucokinase ou insuline** : atcds familiaux ou personnels de diabète néonatal transitoire ou définitif			
		Signes associés	- **Syndrome de Wolfram** (DIDMOAD) : **atrophie optique, surdité, diabète insipide** < 20 ans - **Diabète mitochondriale** : **surdité neurosensorielle, dystrophie maculaire « poivre et sel », cardiomyopathie**, de transmission matrilinéaire			
		Diabète 2ndr	- **Cancer du pancréas, pancréatite chronique** : amaigrissement, alcoolisme → TDM abdo - **Mucoviscidose** - **Hémochromatose** - Iatrogène : **neuroleptique, anti-calcineurine** (ciclosporine, tacrolimus), **corticoïdes**…			
Evolution	Histoire naturelle	= Schéma de G. Eisenbach : - **Phase préclinique** (dure 1 à 15 ans) : destruction des cellules β - **Diagnostic clinique** : destruction de > 85% de la masse des cellules β - **Phase clinique séquellaire** : disparition progressive des cellules β restantes → Possible **rémission** (« lune de miel ») à la suite du diagnostic, après insulinothérapie intensive : sécrétion persistante d'insuline endogène, avec possible contrôle de la glycémie par des très faibles doses d'insulines, voire arrêt transitoire de l'insuline, durant quelques mois				
	Maladie chronique	- **Frein à l'adhésion du patient au traitement** : peur des hypoglycémies (surtout nocturnes), peur de prendre du poids, non-acceptation de la maladie, refus des contraintes (surtout chez l'adolescent), schéma insulinique inadapté à la physiologie ou au mode de vie, erreur technique, maladie surajoutée - **Diabète instable** : épisodes itératifs d'acidocétose ou d'hypoglycémies sévères - **Facteurs psychologiques d'instabilité** : manipulation de l'insulinothérapie, troubles du comportement alimentaire, sous-insulinisation volontaire pour contrôler le poids, oubliés répétés des injections… - **Facteurs organiques d'instabilité** : gastroparésie, insuffisance endocrinienne (surrénale, hypophysaire), présence d'Ac anti-insuline bloquants à titre élevé				
TTT	Mesures associées	- **Education thérapeutique** : bilan éducatif préalable, transfert des connaissance, vérification des comportements, consultations infirmières et diététiques, RHD, associations de patients… - **Insulinothérapie fonctionnelle** : éducation du patient à l'adaptation des doses selon l'alimentation - **Injection à domicile par IDE** en cas d'incapacité à se prendre en charge				
	Objectifs	HbA1c	→ Dosage tous les 3 mois - Sujet adulte (hors grossesse) : HbA1c < **7%** - Enfant (risque de retentissement des hypoglycémies sur le développement cérébrale) : HbA1c entre **7,5 et 8,5%** avant 6 ans, **< 8%** en pré-puberté, **< 7,5%** pour les adolescent - Diabète compliqué, hypoglycémies sévères, sujet âgé ou à espérance de vie réduite, comorbidité : HbA1c **< 8%**			
		Glycémie	Avant les repas : **0,8 à 1,20** g/L — 2h après repas : **1,2 à 1,8** g/L Matin à jeun : **0,9 à 1,20** g/L — Au coucher : **1,2** g/L — 3h du matin : **> 0,8** g/L			
		Contrôle	- Hypoglycémies modérées rares, avec aucune hypoglycémie sévère - 4 à 6 autocontrôles/jour			
	Insulino-thérapie	**Insuline humaine**	**Recombinante (= rapide)**	Actrapid®	IV, IM ou SC	Délai d'action : 30-45 minutes Pic : 2-3h Durée d'action : 7-8h
			Intermédiaire	**NPH** (Insulatard®)	SC	Durée d'action : 9-16h
		Analogue d'insuline	**Ultra-rapide**	**Lispro** (Humalog®) **Aspart** (Novorapid®) **Glulisine** (Apidra®)	IV, IM ou SC Pompe	Délai d'action : 15 minutes Pic : 30-90 minutes Durée d'action : 4-6h
			Lente	**Glargine** (Lantus®) **Détémir** (Levemir®) **Degludec** (Tresiba®)	SC	Délai d'action : 60 à 90 minutes Durée d'action: 16 à 24h Sans pic
		Mélange	**Analogue rapide + NPH**	Humalog® Mix, Novomix® 25, 30, 50 ou 70% d'analogue rapide	SC	→ Remise en suspension avant injection

TTT	**Insulino-thérapie**	Facteurs de résorption sous-cutanée	- **Profondeur** : injection musculaire non souhaitée (résorption plus rapide) - **Zone** : rapidité d'absorption bras > abdomen > cuisse > dos - **Dose** : variation intra-individuelle de 15 à 50% - **Environnement thermique** : chaleur (résorption plus rapide) - **Activité musculaire du membre d'injection** (résorption plus rapide)
		Vecteur	- **Stylo à insuline** réutilisable ou jetable - **Pompe portable** pour administration continue, modulée (en 2nd intention)
		Schéma	→ Selon l'acceptation, l'autonomisation du patient et les objectifs thérapeutiques - **Schéma basal-bolus** ++ : - Insulinémie basale : analogue lent en 1 ou 2 injections - Injection prandiale : analogue rapide, soit 3 injections/jour - **Schéma « 4 injections »** : - Injections prandiales : analogue rapide - 1 injection de NPH ou d'analogue lent le soir - **Schéma « 3 injections »** : - 2 injections prandiales (matin, midi) : analogue rapide - 1 injection prandiale (soir) : analogue rapide + NPH
		Doses	- Dose de base : **1 UI/kg/jour** répartie sur toutes les doses - Insulinothérapie fonctionnelle : - Insuline basale : **0,35 UI/kg** - Insuline prandiale : **1 UI pour 10 g de glucides** - Insuline correctrice : **1 UI pour 0,40 g/L de glycémie**
		Effets secondaires	- **Hypoglycémie** ++ - **Prise de poids** (+5 kg en moyenne) - **Lipo-atrophie insulinique d'origine immunologique** (rare avec les nouvelles insulines) - **Lipo-hypertrophie** en cas de piqûres répétées au même endroit - **Allergie** (rarissime)
	RHD	- Alimentation variée et sans interdit - Horaire et apports glucidiques réguliers (en dehors de l'insulinothérapie fonctionnelle) - Favoriser l'activité physique : plutôt en aérobiose, adapter l'alimentation (collation) et l'insuline	
	Voies d'avenir	- Insuline par autre voie d'administration : inhalée, orale, patch percutané… - Pompes « patch » jetables - Pompes intelligentes avec rétrocontrôle par capteur de glucose sous-cutané - Greffe de pancréas (déjà pratique en cas de greffe rénale), greffe d'îlots	
Surveillance	Auto-surveillance	= Suivi du diabète, adaptation de l'insuline, gérer les situations d'urgence - **Auto-surveillance glycémique** : idéalement ≥ 4 fois/jour (3 préprandiaux lors de l'injection d'insuline et 1 au coucher) + en post-prandial et à 3h du matin de temps en temps → Lecteur portable avec analyse d'une goutte de sang : bonne exactitude (variations de 15%) - **Surveillance de l'acétonurie matinale par BU** (ou possiblement de la **cétonémie capillaire**) : en cas d'hyperglycémie, de troubles digestifs, de grossesse ou de maladie intercurrente - **Surveillance du glucose sous-cutané en continu** (Holter glycémique) = en développement (mal remboursé) : en cas d'HbA1c élevée, d'hypoglycémies itératives ou sous pompe à insuline	
	Suivi de l'équilibre glycémique	**HbA1c**	= Fixation non enzymatique (glycation) et irréversible du glucose sur l'hémoglobine - Suivi recommandé tous les 3 mois - Objectifs selon le terrain
	Suivi des compli-cations	→ **Microangiopathiques** en 1ère : **75% de rétinopathie** et **30% de néphropathie** après 15 ans d'évolution → **Neuropathie** et **complications macroangiopathiques** chez les sujets plus âgés - Consultation spécialisée (diabétologue ou pédiatre endocrinologue) 3 à 4 fois/an - Suivi annuel : **bilan lipidique, créatinine, microalbuminurie, ECG, examen ophtalmologique** (FO ou rétinographie par caméra non mydriatique) - **Dentiste** 1/an	
Etude	= **Etude DCCT** et **DCCT/EDIC** : principale étude randomisée sur le diabète de type 1 - Insulinothérapie intensive (HbA1c < 7%) : ↘ le risque d'apparition d'une rétinopathie (-50% sur 6 ans) ou d'aggravation de la rétinopathie, le risque d'apparition ou d'aggravation de la microalbuminurie (-30 à 40%) et le risque d'apparition d'une neuropathie (-70%), avec une élévation significative du risque d'hypoglycémie sévère - Poursuite de l'étude (EDIC) : l'insulinothérapie intensive diminue l'incidence des complications macroangiopathiques - Tout déséquilibre glycémique favorise la survenue de complications, même après amélioration du contrôle glycémique		

Situations particulières	Enfant/ adolescent	- **Acidocétose** fréquente, avec risque d'œdème cérébral accru en cas de réanimation - Retentissement potentiel des hypoglycémies sévères sur le **développement cérébral** - Pendant l'adolescence : difficultés d'équilibration (↗ besoins en insuline de 50% lors de la puberté), problèmes d'acceptation psychologique - Intérêt de la pompe à insuline chez le très petit enfant - Lors de la scolarité : **projet d'accueil individualisé (PAI)**
	Contraception	- **Oestroprogestative** : possible chez la femme jeune, sans complication, non fumeuse, avec un diabète bien équilibré - **Microprogestative** : possible en cas de complication ou de tabagisme - **DIU** (même chez la nullipare) : si oestroprogestatifs mal tolérés ou en cas de contre-indication relative (dyslipidémie, complication vasculaire, tabagisme)
	Grossesse	- Pronostic quasi-normal en cas de diabète non compliqué et parfaitement équilibré dès la conception (grossesse programmée) et jusqu'à l'accouchement - Lors de la grossesse : ↘ HbA1C physiologique, ↗ besoins en insuline en fin de grossesse et ↘ en post-partum précoce, risque d'aggravation de la néphropathie et de la rétinopathie si non stabilisée - Contre-indication absolue : insuffisance coronaire instable - Objectifs glycémiques stricts : **HbA1c < 6,5%** et **glycémie à jeun < 0,9 g/L** et **post-prandiale < 1,2 g/L** - **Auto-surveillance rapprochée**, **suivi diabétologique mensuel**
	En situation de jeun	- En cas d'**intolérance gastrique** → ne jamais arrêter l'insuline : suivi de la cétonurie, collations liquides fractionnées, voire hospitalisation pour administration de soluté glucosé IV - **Jeun court** (quelques heures : pour un examen…) : analogue lente normale, sans analogue rapide, surveillance de la glycémie capillaire - **Jeun prolongé** ou **situation stressante** (chirurgie, examen invasif, maladie intercurrente inflammatoire, insulino-résistance) : apport de soluté glucosé IV + insulinothérapie IVSE → adaptation du débit glucosé et/ou de la vitesse de la seringue d'insuline aux glycémies capillaires